

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Studii asupra impactului factorilor de risc și eficacitatea metodelor de tratament asupra bolilor parodontale într-un grup de populație

---

Doctorand **Darius Tomina**

---

Conducător de doctorat Prof.dr. **Alexandra Roman**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

## INTRODUCERE

### STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

#### 1. Modele experimentale utilizate în cercetarea parodontitelor

- 1.1. Inducerea experimentală a bolii parodontale
- 1.2. Modele animale utilizate în parodontologie

#### 2. Patogenia afecțiunilor parodontale

- 2.1. Factorii de risc locali și generali implicați în declanșarea afecțiunilor parodontale
- 2.2. Mecanisme patogenetice în evoluția bolilor parodontale
  - 2.2.1. Mecanisme patogenetice directe
  - 2.2.2. Mecanisme patogenetice indirecte
- 2.3. Markerii pro inflamatori implicați în boala parodontală
  - 2.3.1. Aspecte generale
  - 2.3.2. Proteina C reactivă
  - 2.3.3. Citokinele pro-inflamatorii implicate în parodontită
    - 2.3.3.1. Interleukina 1
    - 2.3.3.2. Interleukina 6
    - 2.3.3.3. Factorul de necroză tumorală

#### 3. Clasificarea afecțiunilor parodontale – impact clinic și științific

- 3.1. Starea de sănătate parodontală
- 3.2. Gingivita
- 3.3. Parodontita
- 3.4. Afecțiunile parodontale peri-implantare
  - 3.4.1. Mucozita periimplantară
  - 3.4.2. Peri-implantita

#### 4. Algoritmi terapeutici în tratamentul bolilor parodontale și peri-implantare

- 4.1. Instrumentarea mecanică subgingivală
- 4.2. Tratamentul antiseptic adjuvant în terapia parodontală

## **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

### **1. Ipoteza de lucru/obiective**

### **2. Metodologie generală**

2.1. Metodologia generală pentru cercetările experimentale

2.2. Metodologia generală pentru cercetarea clinică

### **3. Studiul 1 – Evaluarea modificărilor sistemice și locale induse de parodontită într-un model animal experimental**

3.1. Introducere

3.2. Ipoteza de lucru/obiective

3.3. Material și metodă

3.4. Rezultate

3.5. Discuții

3.6. Concluzii

### **4. Studiul 2 – Eficacitatea unui gel antiseptic pe bază de hipoclorit de sodiu ca adjuvant în tratamentul parodontitei: studiu *in vivo***

4.1. Introducere

4.2. Ipoteza de lucru/obiective

4.3. Material și metodă

4.4. Rezultate

4.5. Discuții

4.6. Concluzii

### **5. Studiul 3 Evaluarea influenței unor factori de risc asupra ratei de supraviețuire la 5 ani a implanturilor dentare**

5.1. Introducere

5.2. Ipoteza de lucru/obiective

5.3. Material și metodă

5.4. Rezultate

5.5. Discuții

5.6. Concluzii

### **6. Concluzii generale**

### **7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei**

## **REFERINȚE**

**Cuvinte cheie:** parodontită experimentală, terapie non-chirurgicală, hipoclorit de sodiu, peri-implantită, succes, supraviețuire implanturi dentare.

## INTRODUCERE

Cu toată evoluția științifică și tehnologică din ultimele decenii, afecțiunile parodontale și peri-implantare au o prevalență crescută în populație. Acest lucru se datorează în parte, disbiozelor care se produc la nivelul biofilmului bacterian subgingival și a mecanismelor de interacțiune bacteriană care nu sunt încă complet elucidate, iar pe de altă parte, reactivitatea individuală sistemică la boală este încă greu de anticipat și modulată.

Conform recentului ghid de tratament al Federației Europene de Parodontologie din 2020 (Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline), instrumentarea mecanică subgingivală sau detartrajul și surfasajul radicular, conform vechii nomenclaturi reprezintă etapa primordială a terapiei cauză-efect. De-a lungul timpului, au fost propuse numeroase proceduri adjuvante instrumentării mecanice subgingivale cu scopul de a aduce beneficii în termeni de reducere a adâncimilor la sondare, creșterea nivelului atașamentului epiteli-conjunctiv și obținerea unor valori mai scăzute a indicilor de sângerare gingivală. Majoritatea studiilor asupra acestor proceduri au fost studii clinice care nu pot confirma la nivel celular și biologic stadiul vindecării țesuturilor afectate. Modalitatea ideală de a valida și testa un produs, din punct de vedere al eficienței și citotoxicității, după finalizarea testărilor *in vitro*, este aplicarea acestuia pe un model experimental indus la animale, care să reflecte particularitățile patologiei umane. Recent, diverse modele sau reinterpretări ale modelelor animale experimentale consacrate au fost descrise, cu scopul de a facilita accesul operatorilor și manipularea acestor animale.

În acest context, prezenta teză de doctorat și-a propus să realizeze investigații complexe, multidisciplinare pentru validarea unui model experimental de inducere a parodontitei și testarea unui gel antiseptic, comercial, pe bază de hipoclorit de sodiu ca și metodă adjuvantă terapiei mecanice subgingivale non-chirurgicale prin aplicarea acestuia în cadrul modelului experimental validat. Ultimul studiu personal s-a axat pe determinarea prevalenței mucozitei peri-implantare și a peri-implantitei precum și a factorilor de risc care determină apariția complicațiilor tehnice și biologice a terapiei implanto-protetice într-un grup de populație din România având o componentă retrospectivă de urmărire a cazurilor la 5 ani.

Subiectele de cercetare vizate abordează în mod direct anumite deficiențe semnalate în literatură și încă neelucidate cu privire la modalitățile de cercetare experimentală pe de o parte și eficiența anumitor produse ca și terapie adjuvantă debridării mecanice non-chirurgicale pe de altă parte precum și complicațiile tehnice și biologice a terapiei implantare în contextul ultimelor definiții de caz a patologiilor și condițiilor peri-implantare.

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

### 1. Modele experimentale utilizate în cercetarea parodontitelor

Modelele animale experimentale pentru studierea parodontitelor prezintă un interes crescut, în special pentru înțelegerea conceptelor biologice și fiziologice a originii și a evoluției acestei boli la om. Modelele animale trebuie utilizate în domeniul cercetării înaintea studiilor clinice ori de câte ori sunt propuse noi terapii sau materiale pentru tratamentul afecțiunilor parodontale. Indiferent de specificul afectării parodontale, pentru a cuantifica eficacitatea unui tratament, trebuie evaluați și anumiți parametri biologici pe lângă evaluarea clinică. Având în vedere că scopul tratamentului parodontal, în general, este obținerea regenerării sau a reparației tisulare, o evaluare histologică înainte și după tratament ar fi necesară, aceasta fiind singura modalitate prin care se poate stabili cu exactitate tiparul vindecării. De asemenea, profilul inflamator imun are o relevanță ridicată în parodontită, ținând cont de faptul că aceasta este o boală inflamatorie. Din motive de siguranță și etică, cel mai bun mod de a observa aceste modificări este prin aplicarea noilor terapii la unele modele animale experimentale pentru a evalua și extrapola la om eficiența tratamentului. Utilizarea animalelor sănătoase pentru tratament sau evaluarea acțiunii medicamentoase are multe avantaje.

### 2. Patogenia afecțiunilor parodontale

Parodontita reprezintă o boală cronică imunoinflamatorie a parodontiului, cu o prevalență ridicată în populație, care are ca și rezultat final, în lipsa tratamentului, pierderea progresivă a țesuturilor de susținere a dintelui în alveolă și anume ligamentul parodontal, țesuturile moi gingivale și osul alveolar subiacent. Pe lângă impactul major pe care parodontita îl are asupra stării de sănătate și a calității vieții, impactul economic al acestei afecțiuni este considerabil. Cu toate că, parodontita este cauzată de infecția bacteriană, respectiv de microorganismele care colonizează suprafețele dentare și factorii lor de virulență, există o mulțime de factori de susceptibilitate care pot influența progresia bolii. Pragul de acumulare a plăcii bacteriene necesar pentru a induce inflamația gingivală și impactul asupra ratei sale de progresie în anumite zone sau la nivelul întregii cavități orale variază la fiecare pacient în parte în funcție de factorii de risc locali, cunoscuți sub numele de factori predispozanți și în funcție de factorii de risc sistemici, numiți factori modificatori.

Bolile inflamatorii cronice sunt afecțiuni complexe, deoarece ele implică adesea mai multe componente cauzale care joacă un rol simultan și interacționează între ele, de multe ori, într-un tablou clinic și biochimic impredictibil. Astfel, mecanismele patogenetice directe cât și cele indirecte precum și caracteristicile markerilor proinflamatori au fost descris în detaliu.

### **3. Clasificarea afecțiunilor parodontale – impact clinic și științific**

Clasificarea afecțiunilor parodontale a suferit modificări de-a lungul timpului, în special, datorită înțelegerii mecanismelor biochimice și imunologice care sunt implicate în declanșarea și progresia afecțiunilor parodontale. Trecerea de la o clasificare bazată în special pe cauză-efect la una complexă care ia în considerare multitudinea de mecanisme etio-patogenetice și influența factorilor de risc implicați în declanșarea patologiei specifice determină o încadrare clară a entităților patologice și implicit o bază de comunicare și de aplicare a tratamentelor specifice fiecărui individ în parte. Astfel, ultima clasificare a afecțiunilor parodontale și periimplantare, 2017 *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions* a elaborat un conses care, pentru prima dată a sistematizat și inclus în cadrul acestei clasificări starea de sănătate parodontală și categoria afecțiunilor periimplantare.

### **4. Algoritmi terapeutici în tratamentul bolilor parodontale și peri-implantare**

Scopul principal al tratamentului pacienților parodontopați este reprezentat de stabilizarea și menținerea unui control optim al infecției prin reducerea încărcăturii bacteriene sub nivelurile pragurilor individuale de inflamație/boală. Acest scop este îndeplinit prin participarea activă a pacientului la tratament. Motivarea acestuia pentru menținerea unui control adecvat al plăcii bacteriene supragingivale și gestionarea factorilor de risc comportamentali sunt esențiale în cadrul terapiei parodontale non-chirurgicale. Instrumentarea mecanică subgingivală servește scopului prin modificarea mediului ecologic subgingival perturbând biofilmul bacterian și îndepărtând depozitele moi și dure, adică debridarea parodontală, suprimând astfel inflamația țesuturilor moi. Instrumentarea mecanică subgingivală este manopera de eliminare non-chirurgicală a depozitelor moi și dure de la nivelul suprafeței radiculare, cunoscută conform vechii nomenclaturi sub denumirea de detartraj și surfasaj radicular și reprezintă standardul de aur în tratamentul oricărei patologii parodontale de origine infecțioasă. Această intervenție se poate realiza cu chiurete manuale sau cu aparate ultrasonice sub anestezie. Finalitatea tratamentului non-chirurgical și succesul acestuia ar trebui să includă reducerea adâncimilor la sondare a pungilor parodontale și absența semnelor clinice de inflamație și sângerarea la sondare. Eficacitatea, așa cum a fost definită în cadrul cercetărilor științifice, a instrumentării mecanice subgingivale non-chirurgicale ca parte a tratamentului parodontal este bine documentată și a fost raportată în mai multe recenzii. În schimb, eficacitatea metodelor adjuvante instrumentării mecanice precum și folosirea antisepticelor nu este complet elucidată datorită lipsei datelor histologice și imunologice.

## CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

### Studiul 1. Evaluarea modificărilor sistemice și locale induse de parodontită într-un model animal experimental

**Introducere.** Modelul șobolan este un model foarte util pentru cercetarea experimentală a parodontitei și a interacțiunilor sistemice. Este potrivit pentru evaluarea progresiei parodontitelor în diferite condiții generale, dar este, de asemenea, un model bun pentru a studia efectul noilor medicamente asupra țesuturilor parodontale chiar și la nivel molecular. Literatura de specialitate a descris în ultimii ani posibilitatea inducerii parodontitei la nivelul incisivilor șobolanilor, metoda fiind mult mai facilă tehnic, comparativ cu cea în care se utilizează molarii aceluiași animal.

**Obiective.** Scopul acestui studiu a fost de a evalua și compara modificările clinice, biochimice și histologice apărute după inducerea parodontitei experimentale la două modele animale șobolan – model molar și model incisiv, pentru a valida modelul experimental care poate fi folosit ca standard pentru studii ulterioare. Un alt scop al studiului a fost de a determina dacă modelul incisiv este reproductibil și dacă oferă aceleași rezultate în ceea ce privește inducerea parodontitei ca și modelul molar. Studiul a formulat ipoteza nulă și anume a considerat că nu există diferențe clinice, biochimice și histologice între cele două modele animale elaborate.

**Material și metodă.** Acest studiu a fost realizat pe 30 de șobolani adulți, rasa Wistar, de sex masculin cu o greutate medie inițială de 219.83 grame. Animalele au fost selectate în funcție de criteriile de includere (sex masculin, rasă Wistar, greutate între 200-300 grame, 18-20 săptămâni). Criteriile de excludere pentru acest studiu au fost semne vizibile de boală și animalele care au fost utilizate în alte activități experimentale. Animalele au fost împărțite în trei loturi: două loturi test și un lot control fiecare conținând zece subiecți. În cadrul loturilor test, s-a aplicat ligatura de mătase la nivelul incisivilor, respectiv molarilor și subiecții au fost evaluați clinic, hematologic și histologic. Pentru fiecare lot s-au dozat markerii pro-inflamatori la începutul și la finalul experimentului.

**Rezultate.** Din punct de vedere clinic, inducerea parodontitei la modelul șobolan determină modificări ale parametrilor evaluați. Inflamația și mobilitatea dentară la loturile test studiate au avut o creștere semnificativ statistică. Din punct de vedere histologic, modelul incisiv și-a păstrat în mare parte caracteristicile anatomice și fiziologice. La comparațiile inter-grup, valorile markerilor pro-inflamatori au fost semnificativ mai mari pentru lotul molar comparativ cu cel incisiv.

**Concluzii.** Modelului experimental de inducere a parodontitei la șobolan prin aplicarea ligaturilor circumdentare la nivelul molarului redă, în măsura limitelor speciei, caracteristicile cele mai asemănătoare cu cele ale parodontitei umane.

## **Studiul 2. Eficacitatea unui gel antiseptic pe bază de hipoclorit de sodiu ca adjuvant în tratamentul parodontitei: studiu *in vivo***

**Introducere.** De-a lungul timpului, numeroase tehnologii au fost introduse ca și metode de tratament adjuvant terapiei mecanice non-chirurgicale. Printre acestea se numără agenții fizici precum laserul și terapia fotodinamică, agenții de modulare ai gazdei ca și statinele locale, probioticele, dozele subclinice de doxiciclină, bisfosfonații, antiinflamatoarele non-steroidiene, acizii grași polinesaturați, metformin etc. O ultimă categorie și singura care a demonstrat beneficii reale ca și adjuvant al terapiei mecanice non chirurgicale o reprezintă agenții chimici, respectiv antisepticele și antibioticele administrate pe cale locală sau generală.

**Obiective.** Scopul acestui studiu a fost să investigheze și să compare rezultatele terapiei mecanice non-chirurgicale convenționale versus terapie mecanică non-chirurgicală asociată cu aplicarea unui gel antiseptic pe bază de hipoclorit de sodiu într-un model experimental pe șobolan, validat, pentru inducerea parodontitei fiind testată următoarea ipoteză nulă: rezultatele metodelor de tratament nu diferă în ceea ce privește modificările clinice, biologice și histologice.

**Material și metodă.** Acest studiu a fost efectuat pe 40 de șobolani adulți, rasa Wistar de sex masculin cu o greutate medie inițială de  $385.15 \pm 46.10$ . Animalele au fost numerotate și atribuite aleatoriu în patru loturi a câte 10 subiecți fiecare. Inducerea parodontitei s-a realizat folosind protocolul de ligatură molară pentru toate loturile. Pentru lotul CONTROL după inducerea parodontitei, ligaturile au fost îndepărtate fără aplicarea altor tratamente suplimentare. Pentru lotul TEST1, subiecții au fost tratați prin metoda instrumentării mecanice subgingivale manuale cu ajutorul chiuretelor Gracey, după inducerea parodontitei experimentale. În cazul lotului TEST2, instrumentarea mecanică subgingivală a fost asociată cu aplicarea gelului Perisolv în interiorul pungilor parodontale după inducerea parodontitei experimentale. Lotul TEST 3, a fost tratat doar prin aplicarea gelului antiseptic pe bază de hipoclorit de sodiu, Perisolv® , după inducerea experimentală a parodontitei. Subiecții au fost evaluați clinic și hematologic pe durata experimentului iar la final au fost sacrificați pentru evaluările histologice

**Rezultate.** Procesele distructive ale parodonțiului continuă în lipsa tratamentului după îndepărtarea factorilor cauzali, fapt demonstrat prin menținerea valorilor markerilor pro-inflamatori IL-1 și TNF- $\alpha$  la valori ridicate pentru lotul care nu a primit tratament. Din punct de vedere clinic, nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește loturile tratate. Din punct de vedere a fluctuațiilor markerilor pro-inflamatori și a aspectelor histologice, există diferențe semnificative în ceea ce privește procesele de vindecare pentru loturile testate.

**Concluzii.** Cele mai bune rezultate a progresului proceselor de vindecare au fost observate pentru lotul tratat prin aplicarea gelului antiseptic pe bază de hipoclorit de sodiu asociat cu instrumentarea mecanică subgingivală non-chirurgicală.



### **Studiul 3. Evaluarea influenței unor factori de risc asupra ratei de supraviețuire la 5 ani a implanturilor dentare**

**Introducere.** Afecțiunile peri-implantare sunt foarte răspândite în rândul pacienților purtători de implanturi, dar lipsa uniformității datelor raportate se datorează în mare parte absenței uniformității în criteriile clinice de definiție a bolii. Rata de succes a tratamentului implanto-protetic poate fi definită, prin prezența lucrării protetice în cavitatea orală, fără complicații în perioada de funcționare. Rata de supraviețuire a coroanelor susținute de implanturile dentare este definită ca și prezența lucrării protetice în cavitatea orală independent de complicațiile apărute pe toată durata de funcționare. Diferența absolută între rata de supraviețuire și succes a terapiei implanto-protetice se poate traduce, la nivelul pacientului, printr-o scădere a calității vieții, proceduri chirurgicale și protetice suplimentare și implicit costuri mai ridicate.

**Obiective.** Obiectivul prezentului studiu a fost de a evalua rezultatul la 5 ani al terapiei implanto-protetice și de a evalua rata de supraviețuire, rata de succes și complicațiile biologice și tehnice apărute. Mai mult, studiul și-a propus să identifice factorii de risc parodontali și protetici la nivelul pacientului și la nivelul implantului, cu impact semnificativ asupra incidenței resorbției osoase și a remodelării osoase în jurul implanturilor dentare.

**Material și metodă.** Studiu de cohortă, longitudinal cu date colectate retrospectiv din înregistrările fizice și digitale ale fișelor medicale stomatologice, asociat cu un examen clinic și radiologic transversal. În studiul de față, a fost observată o serie consecutivă de pacienți. Lotul de subiecți examinat a fost compus din pacienții clinicii stomatologice private Med Artis Dent (Cluj-Napoca, România). Perioada de urmărire a fost de cinci ani într-o populație formată dintr-un grup selectat de pacienți care au beneficiat de tratamente implanto-protetice în cadrul clinicii. Toți pacienții care au primit cel puțin un implant dentar între 1 ianuarie 2015 și 31 decembrie 2016 au fost incluși în grupul de studiu, indiferent de numărul implanturilor plasate și de istoricul anamnetic și clinic al acestora. Un număr total de 615 pacienți și 1427 de implanturi dentare au fost incluși iar lotul final de studiu a fost format din 324 pacienți și 792 de implanturi.

**Rezultate.** Din cele 792 de implanturi evaluate după 60 de luni de funcționare, 784 de implanturi au fost încă prezente în cavitatea orală, ceea ce a dus la o rată de supraviețuire de 98,99%, în timp ce rata de succes raportată la nivelul implantului pentru acest studiu este de 91,92%.

**Concluzii.** Prezenta cercetare a demonstrat o asociere puternică între reevaluările periodice în clinici specializate și controalele parodontale bianuale și nivelul crestei osoase marginale. Lipsa întreținerii profesionale prezice o pierdere mai mare a nivelului osos la 5 ani pe parcursul funcționării restaurărilor implanto-protetice. Deasemenes, diagnosticul de bază al parodontitei poate prezice și influența rata de supraviețuire și succes pe termen lung al tratamentului implanto-protetic.

---

PhD THESIS SUMMARY

# Studies on the impact of risk factors and effectiveness of treatment methods on periodontal disease in a population group

---

PhD Student **Darius Tomina**

---

PhD Coordinator Prof.dr. **Alexandra Roman**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# TABLE OF CONTENTS

## INTRODUCTION

## STATE OF THE ART

### **1. Experimental models used in periodontitis research**

- 1.1. Experimental induction of periodontal disease
- 1.2. Animal models used in periodontology

### **2. Pathogenesis of periodontal diseases**

- 2.1. Local and general risk factors involved in triggering periodontal disease
- 2.2 Pathogenetic mechanisms in the evolution of periodontal diseases
  - 2.2.1. Direct pathogenetic mechanisms
  - 2.2.2. Indirect pathogenetic mechanisms
- 2.3. Pro-inflammatory markers involved in periodontal disease
  - 2.3.1 General aspects
  - 2.3.2. C reactive protein
  - 2.3.3. Pro-inflammatory cytokines involved in periodontitis
    - 2.3.3.1. Interleukin 1
    - 2.3.3.2. Interleukin 6
    - 2.3.3.3. Tumor necrosis factor

### **3. Periodontal diseases classification – clinical and scientific impact**

- 3.1. Periodontal health
- 3.2. Gingivitis
- 3.3. Periodontitis
- 3.4. Periimplant periodontal diseases
  - 3.4.1. Periimplant mucositis
  - 3.4.2. Periimplantitis

### **4. Therapeutic algorithms in the treatment of periodontal and periimplant diseases**

- 4.1. Subgingival mechanical instrumentation
- 4.2. Adjuvant antiseptic treatment in periodontal therapy

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

### **1. Research hypothesis/objectives**

### **2. General methodology**

2.1. General methodology for experimental research

2.2. General methodology for clinical research

### **3. Study 1 – Evaluation of systemic and local changes induced by periodontitis in an experimental animal model**

3.1. Introduction

3.2. Working hypothesis/objectives

3.3. Materials and methods

3.4. Results

3.5. Discussions

3.6. Conclusions

### **4. Study 2 – Efficacy of an antiseptic sodium hypochlorite gel based as an adjuvant in the treatment of periodontitis: in vivo study**

4.1. Introduction

4.2. Working hypothesis/objectives

4.3. Materials and methods

4.4. Results

4.5. Discussions

4.6. Conclusions

### **5. Study 3 Evaluation of the influence of risk factors on the 5-year survival rate of dental implants**

5.1. Introduction

5.2. Working hypothesis/objectives

5.3. Materials and methods

5.4. Results

5.5. Discussions

5.6. Conclusions

### **6. General conclusions**

### **7. Originality and innovative contributions of the thesis**

## **REFERENCES**

**Keywords:** experimental periodontitis, non-surgical therapy, sodium hypochlorite, peri-implantitis, dental implants survival, success.

## INTRODUCTION

Despite the scientific and technological evolution in recent decades, periodontal and peri-implant diseases have an increased prevalence in the population. This is partly due to dysbiosis occurring at the level of subgingival bacterial biofilm and bacterial interaction mechanisms that are not yet fully elucidated, and on the other hand, individual systemic reactivity to disease is still difficult to predict and modulate.

According to the recent treatment guide of the European Federation of Periodontology in 2020 (Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline), subgingival mechanical instrumentation or scaling and root planing, according to the old nomenclature, represents the primordial stage of cause-effect therapy. Over time, numerous adjuvant procedures to subgingival mechanical instrumentation have been proposed in order to bring benefits in terms of reducing probing depths, increasing the level of connective attachment and obtaining lower values of gingival bleeding indices. Most studies on these procedures have been clinical trials that cannot confirm at the cellular and biological level the stage of healing of affected tissues. The ideal way to validate and test a product, in terms of efficacy and cytotoxicity, after completion of *in vitro* tests, is to apply it to an experimental model induced in animals, reflecting the particularities of human pathology. Recently, various models or reinterpretations of established experimental animal models have been described, with the aim of facilitating operators' access and handling of these animals.

In this context, the present doctoral thesis aimed to perform complex, multidisciplinary investigations to validate an experimental model of periodontitis induction and to test an antiseptic, commercial gel based on sodium hypochlorite as an adjunct method to non-surgical subgingival mechanical therapy by applying it within the validated experimental model. The last personal study focused on determining the prevalence of peri-implant mucositis and peri-implantitis, as well as the risk factors that determine the occurrence of technical and biological complications of implant-prosthetic therapy in a population group in Romania, having a retrospective component of follow-up of cases at 5 years.

The research topics of this doctoral research directly address certain deficiencies reported in the literature and not yet elucidated regarding experimental research modalities, on the one hand, and the effectiveness of certain products as adjuvant therapy, non-surgical mechanical debridement, on the other hand, as well as the technical and biological complications of implant therapy, in the context of the latest case definitions of peri-implant pathologies and conditions.

## STATE OF THE ART

### 1. Experimental models used in periodontitis research

Experimental animal models for studying periodontitis are of increasing interest, especially for understanding the biological and physiological concepts of the origin and evolution of this disease in humans. Animal models should be used in research prior to clinical trials whenever new therapies or materials for the treatment of periodontal disease are proposed. Regardless of the specifics of periodontal damage, in order to quantify the effectiveness of a treatment, certain biological parameters must be evaluated in addition to clinical evaluation. Since the goal of periodontal treatment is generally to achieve tissue regeneration or repair, a histological evaluation before and after treatment would be necessary, as this is the only way to accurately establish the pattern of healing. Also, the inflammatory immune profile has a high relevance in periodontitis, taking into account that this is an inflammatory disease. For safety and ethical reasons, the best way to observe these changes is by applying new therapies to some experimental animal models to evaluate and extrapolate treatment effectiveness to humans. The use of healthy animals for treatment or assessment of drug action has many advantages.

### 2. Pathogenesis of periodontal diseases

Periodontitis is a chronic immunoinflammatory disease of the periodontium, with a high prevalence in the population, which has as a final result, in the absence of treatment, the progressive loss of the supporting tissues of the tooth, namely the periodontal ligament, gingival soft tissues and the underlying alveolar bone. In addition to the major impact that periodontitis has on health and quality of life, the economic impact of this condition is considerable. Although periodontitis is caused by bacterial infection, namely microorganisms that colonize dental surfaces and their virulence factors, there are a lot of susceptibility factors that can influence the progression of the disease. The threshold of plaque buildup required to induce gum inflammation and the impact on its rate of progression in specific areas or throughout the oral cavity vary in individual patients depending on local risk factors, known as predisposing factors, and systemic risk factors, called modifying factors. Chronic inflammatory diseases are complex conditions because they often involve several causal components that play a role simultaneously and interact with each other, often in an unpredictable clinical and biochemical picture. Thus, both direct and indirect pathogenetic mechanisms as well as characteristics of pro-inflammatory markers have been described in detail.

### **3. Classification of periodontal diseases – clinical and scientific impact**

The classification of periodontal diseases has undergone changes over time, especially due to the understanding of the biochemical and immunological mechanisms that are involved in the onset and progression of periodontal disease. The transition from a classification based mainly on cause-effect to a complex one that takes into account the multitude of etiopathogenetic mechanisms and the influence of risk factors involved in triggering the specific pathology determines a clear framing of pathological entities and, implicitly, a basis for communication and application of treatments specific to each individual. Thus, the latest classification of periodontal and periimplant diseases, 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions developed a consensus that, for the first time, systematized and included in this classification the periodontal health status and the category of periimplant diseases.

### **4. Therapeutic algorithms in the treatment of periodontal and peri-implant diseases**

The main goal of periodontal treatment is to stabilize and maintain optimal infection control by reducing bacterial load below individual inflammation/disease threshold levels. This goal is achieved through the active participation of the patient in treatment. Motivating them to maintain adequate control of supragingival plaque and managing behavioral risk factors are essential in non-surgical periodontal therapy. Subgingival mechanical instrumentation serves its purpose by modifying the subgingival ecological environment by disrupting bacterial biofilm and removing soft and hard deposits, i.e. periodontal debridement, thereby suppressing soft tissue inflammation. Subgingival mechanical instrumentation is the non-surgical removal of soft and hard deposits from the root surface, known according to the old nomenclature as scaling and root planing and represents the gold standard in the treatment of any periodontal pathology of infectious origin. This intervention can be performed with manual curettes or ultrasonic devices under anesthesia. The finality of nonsurgical treatment and its success should include reduction of periodontal pocket probing depths and absence of clinical signs of inflammation and bleeding on probing. The efficacy, as defined in scientific research, of non-surgical subgingival mechanical instrumentation as part of periodontal treatment is well documented and has been reported in several reviews. However, the efficacy of adjuvant methods to mechanical instrumentation and the use of antiseptics is not completely elucidated due to the lack of histological and immunological data.

## PERSONAL CONTRIBUTION

### **Study 1. Evaluation of systemic and local changes induced by periodontitis in an experimental animal model**

**Introduction.** The rat model is a very useful model for experimental research of periodontitis and systemic interactions. It is suitable for assessing the progression of periodontitis in various general conditions, but it is also a good model to study the effect of new drugs on periodontal tissues even at the molecular level. The specialized literature has described in recent years the possibility of inducing periodontitis at the level of rat incisors, the method being much easier technically, compared to the one in which the molars of the same animal are used.

**Objectives.** The purpose of this study was to evaluate and compare clinical, biochemical and histological changes occurring after induction of experimental periodontitis in two rat animal models – molar model and incisor model, in order to validate the experimental model that can be used as a standard for further studies. Another goal of the study was to determine whether the incisor model is reproducible and provides the same results in terms of inducing periodontitis as the molar model. The study formulated the null hypothesis, i.e. considered that there were no clinical, biochemical and histological differences between the two elaborated animal models.

**Materials and methods.** This study was conducted on 30 adult male Wistar rats with an average starting weight of 219.83 grams. The animals were selected according to the inclusion criteria (male, Wistar breed, weight between 200-300 grams, 18-20 weeks). The exclusion criteria for this study were visible signs of disease and animals that were used in other experimental activities. The animals were divided into three groups: two test groups and one control group, each containing ten subjects. In the test groups, silk ligatures were applied to the incisors, respectively the molars and the subjects were evaluated clinically, hematologically and histologically. For each group, pro-inflammatory markers were dosed at the beginning and end of the experiment.

**Results.** Clinically, induction of periodontitis in the rat model results in changes in the evaluated parameters. Inflammation and dental mobility in the test groups had a statistically significant increase. Histologically, the incisor model has largely retained its anatomical and physiological characteristics. In intergroup comparisons, the values of pro-inflammatory markers were significantly higher for the molar group compared to the incisor group.

**Conclusions.** The experimental model of induction of periodontitis in rats by applying silk ligatures at molar level renders, to the extent of the limits of the species, the characteristics most similar to those of human periodontitis.



## **Study 2. Efficacy of an antiseptic sodium hypochlorite gel based as an adjuvant in the treatment of periodontitis: *in vivo* study**

**Introduction.** Over time, numerous technologies have been introduced as adjunct treatment methods to non-surgical mechanical therapy. These include physical agents such as laser and photodynamic therapy, host modulating agents such as local statins, probiotics, subclinical doses of doxycycline, bisphosphonates, non-steroidal anti-inflammatories, polyunsaturated fatty acids, metformin, etc. A last category and the only one that has demonstrated real benefits as an adjunct to non-surgical mechanical therapy are chemical agents, respectively antiseptics and antibiotics administered locally or generally.

**Objectives.** The purpose of this study was to investigate and compare the results of conventional non-surgical mechanical therapy versus non-surgical mechanical therapy associated with the application of an antiseptic gel based on sodium hypochlorite in a validated rat experimental model, for the induction of periodontitis being tested the following null hypothesis: the results of treatment methods do not differ in clinical biological and histological changes.

**Materials and methods.** This study was conducted on 40 adult male Wistar rats with an average starting weight of  $385.15 \pm 46.10$ . The animals were numbered and randomly assigned into four groups of 10 subjects each. Induction of periodontitis was performed using the molar ligature protocol for all groups. For the CONTROL group after induction of periodontitis, the ligatures were removed without applying any additional treatments. For the TEST1 group, subjects were treated by manual subgingival mechanical instrumentation method using Gracey curettes, after induction of experimental periodontitis. In the case of the TEST2 group, mechanical subgingival instrumentation was associated with the application of Perisolv gel inside periodontal pockets after induction of experimental periodontitis. The TEST 3 group was treated only by applying the antiseptic gel based on sodium hypochlorite, Perisolv®, after experimental induction of periodontitis. The subjects were evaluated clinically and hematologically during the experiment, and sacrificed for histological evaluations at the end of the experiment.

**Results.** The destructive processes of periodontium continue in the absence of treatment after removal of causative factors, which is demonstrated by maintaining the values of pro-inflammatory markers IL-1 and TNF- $\alpha$  at high values for the group that did not receive treatment. Clinically, there were no significant differences in the treated groups. In terms of fluctuations in pro-inflammatory markers and histological aspects, there are significant differences in healing processes for the tested groups.

**Conclusions.** The best results on the progress of healing processes were observed for the treated group by applying antiseptic gel based on sodium hypochlorite associated with non-surgical subgingival mechanical instrumentation.

### **Study 3. Evaluation of the influence of risk factors on the 5-year survival rate of dental implants**

**Introduction.** Peri-implant diseases are very prevalent among patients, but the lack of uniformity in the reported data is largely due to the absence of uniformity in the clinical criteria for disease definition. The success rate of implant-prosthetic treatment can be defined, by the presence of prosthetic work in the oral cavity, without complications during the period of function. The survival rate of dental implants is defined as the presence of prosthetic work and implant in the oral cavity independently of complications occurring throughout the lifetime. The absolute difference between the survival and success rate of implant-prosthetic therapy can translate, at the patient level, into a decrease in the quality of life, additional surgical and prosthetic procedures and, implicitly, higher costs.

**Objectives.** The objective of this study was to evaluate the outcome at 5 years of implant-prosthetic therapy and to assess the survival rate, success rate and biological and technical complications arising. Moreover, the study aimed to identify periodontal and prosthetic risk factors at patient and implant level, with significant impact on the incidence of bone resorption and bone remodeling around dental implants.

**Materials and methods.** Cohort study, longitudinal with data collected retrospectively from physical and digital records of dental medical records, associated with a cross-sectional clinical and radiological examination. In the present study, a consecutive series of patients was observed. The group of examined subjects was composed of patients of Med Artis Dent private dental clinic (Cluj-Napoca, Romania). The follow-up period was five years in a population consisting of a selected group of patients who had benefited from implant-prosthetic treatments at the clinic. All patients who received at least one dental implant between January 1, 2015 and December 31, 2016 were included in the study group, regardless of the number of implants placed and their anamnestic and clinical history. A total of 615 patients and 1427 dental implants were included and the final study group consisted of 324 patients and 792 implants.

**Results.** Of the 792 implants evaluated after 60 months of function, 784 implants were still present in the oral cavity, resulting in a survival rate of 98.99%, while the reported implant success rate for this study is 91.92%.

**Conclusions.** The present research demonstrated a strong association between periodic reevaluations in specialized clinics and biannual periodontal checkups and marginal bone level. The lack of professional maintenance predicts a greater loss of bone level at 5 years during the operation of implant-prosthetic restorations. Also, the basic diagnosis of periodontitis can predict and influence the survival rate and long-term success of implant-prosthetic treatment.